



TITLE:

CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Izumi, Ryouta

---

CITATION:

Izumi, Ryouta. CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21959>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-07-25に公開; <https://doi.org/10.1194/jlr.M082099>; This research was originally published in the Journal of Lipid Research. Ryota Izumi et al. CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats. J. Lipid Res. 2018; Vol 59:1575-1585. © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology or © the Author(s).

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	泉 諒 太
論文題目	CRISPR/Cas9-mediated <i>Angptl8</i> knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats (CRISPR/Cas9 を用いた <i>Angptl8</i> 遺伝子のノックアウトは、ラットの血中 中性脂肪濃度および脂肪蓄積を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>メタボリック症候群は、肥満を基盤として様々な代謝異常（症）を合併する心血管病の高リスク群であり、その予防と治療は重要な課題である。主に肝臓および脂肪細胞から分泌される Angiopoietin-like protein (ANGPTL) 8 は、マウス・ラットを用いた研究により、強力な膵臓 β 細胞増殖作用を有することが報告され、”Betatrophin”の名称が提唱されて、その意義が注目された。しかし、ノックアウト(KO)マウスの解析や投与実験の再検討から、そのような作用を否定する報告が増加している。一方、ANGPTL ファミリーに属する ANGPTL3 や ANGPTL4 と同様に、ANGPTL8 は血中中性脂肪(TG)濃度調節作用を有することも報告された。ヒトにおいては、血中 ANGPTL8 濃度が体格指数やインスリン感受性、血中 TG 濃度と相関することが報告され、ANGPTL8 は糖・脂質代謝調節において重要な因子であると推定されるが、その生理学的・臨床的意義は不明である。</p> <p>本研究では、ANGPTL8 の種を超えた生理学的・臨床的意義を明らかにする目的で、CRISPR/Cas9 システムを用いて、<i>Angptl8</i> KO ラットを作製し、代謝パラメータを中心とした表現型を検討した。</p> <p><i>Angptl8</i> KO ラットの体重、精巣周囲脂肪重量は、野生型ラットと比較して有意に減少し、摂食量と直腸温に有意差は認められなかった。皮下脂肪組織から採取した間質血管細胞群を用いた脂肪細胞分化誘導実験では、<i>Angptl8</i> KO ラット由来の脂肪細胞で脂肪蓄積の有意な低下が観察された。以上より、ANGPTL8 は、脂肪細胞における脂肪蓄積制御を通じて体重に影響を及ぼす可能性が示された。また、<i>Angptl8</i> KO ラットの血中 TG 濃度は、野生型ラットと比較して有意に低下していた [絶食時: <math>120 \pm 8</math> vs. <math>61 \pm 5</math>, 摂食時: <math>135 \pm 11</math> vs. <math>46 \pm 8</math> (mg/dL; Means <math>\pm</math> SE)]。血中コレステロール濃度、血中遊離脂肪酸濃度に明らかな差は認められなかった。同様の結果は、高脂肪食飼育下においても認められた。血液リポプロテインリパーゼ(LPL)活性は、<i>Angptl8</i> KO ラットで上昇傾向が認められ、臓器別検討では、<i>Angptl8</i> KO ラットの心筋リパーゼ活性の上昇傾向が認められた。心筋、骨格筋における LPL 遺伝子発現に有意差は認められなかったが、脂肪酸 β 酸化に関わる遺伝子発現の有意な増加が認められた。以上より、ANGPTL8 は LPL 活性を抑制する因子であり、<i>Angptl8</i> 遺伝子 KO により LPL 活性は亢進し、心筋、骨格筋における脂肪酸 β 酸化を亢進させることで、TG クリアランスを高め、血中 TG 濃度を低下させると考えられた。</p> <p>糖代謝については、標準食、高脂肪食飼育下いずれの条件においても、<i>Angptl8</i> KO ラットと野生型ラットの両群間で、血糖値、血中インスリン濃度に差が認められず、糖負荷試験、インスリン負荷試験、膵臓 β 細胞量についての組織学的検討においても、両群間で有意差は認められなかった。以上より、ラットに</p>			

<p>において、ANGPTL8 は糖代謝に明らかな影響を及ぼさないことが示された。ラットを用いた本研究により、<i>Angptl8</i> 遺伝子 KO は、糖代謝に影響を及ぼさず、体重と血中 TG 濃度を低下させることが示された。その表現型は <i>Angptl8</i> KO マウスと本質的に同様であり、ANGPTL8 の種を超えた作用と考えられた。今後、ANGPTL8 は、糖尿病ではなく、肥満症と脂質異常症に対する新たな治療標的になる可能性が示された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>コントロール困難な糖尿病の新規治療として、膵臓 β 細胞の増殖因子の探索が進められる中で、ANGPTL8/Betatrophin は強力な β 細胞増殖因子として報告された。ANGPTL8 は脂質代謝に関わっていることも報告され、種を超えた生理学的・臨床的意義を明らかにするため、CRISPR/Cas9 システムを用いて、<i>Angptl8</i> KO ラットを作製し、解析を行った。</p> <p><i>Angptl8</i> KO ラットは、野生型ラットと比較して体重減少、脂肪組織における脂肪蓄積の低下が認められ、ANGPTL8 は脂肪細胞での脂肪合成を増強させ、体脂肪量を増加させる可能性が示された。</p> <p>脂質代謝の検討において、<i>Angptl8</i> KO ラットの血中中性脂肪濃度は低下が認められ、心筋において LPL 活性の上昇と、心筋、骨格筋で脂肪酸 β 酸化の亢進が認められたことから、ANGPTL8 は LPL 活性の抑制因子であり、心筋、骨格筋における脂肪酸 β 酸化を亢進させることで、血中中性脂肪濃度を低下させると考えられた。</p> <p>一方、<i>Angptl8</i> KO は糖代謝には明らかな影響を与えなかった。</p> <p>これらの解析より、ANGPTL8 は明らかな β 細胞増殖作用はないものの、肥満症と脂質異常症の新たな治療標的になる可能性が示された。</p> <p>以上の研究は生体内での ANGPTL8 の種を超えた生理学的・臨床的意義の解明に貢献し、肥満症と脂質異常症に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 4 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年                      月                      日以降			